Münster i/W. 1934. 12/95 Med Diss.

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik zu Münster i. W.
Direktor Prof. Dr. Coenen

Fernmetastasen nach Parotiskarzinomen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde einer Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Münster i. W.

Vorgelegt von
Hermann Reuter
Zahnarzt
Lübbecke i. W.

1933
45012 Druck der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. P. Esch.

Referent: Privatdozent Dr. Hertel.

Korreferent: Prof. Dr. Coenen.

Meiner lieben Mutter in Dankbarkeit gewidmet!

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster in Westfalen

Seit den ersten eingehenderen Arbeiten Billroths über Speicherdrüsengeschwülste finden diese Tumoren und unter ihnen, ihrer Häufigkeit entsprechend, besonders die Parotisgeschwülste eine größere Beachtung, die sie wegen ihrer klinischen Eigenart verdienen; im übrigen sind sie aber auch keineswegs selten. So fand Billroth unter 2058 beobachteten Geschwülsten überhaupt 40 Speicheldrüsengeschwülste und unter ihnen in weitaus überwiegender Zahl solche der Ohrspeicheldrüse. Böhme gibt uns über das Vorkommen der Geschwülste in den einzelnen Speicheldrüsen nähere Auskunft. Nach seiner Statistik stehen 372 Parotistumoren 34 der Submaxillaris und 5 der Sublingualis gegenüber.

Unter den Parotistumoren unterscheidet man im allgemeinen zwei Formen von Karzinomen, unter denen aber die fortlaufenden Uebergänge am häufigsten vorkommen. Die zellreichen, rasch und proliferierend wachsenden Markschwämme und die zellarmen, langsam und narbig wachsenden Scirrhen. Die Markschwämme wachsen stark infiltrierend, machen sehr frühzeitig Metastasen, verfallen rasch und können bis etwa kindskopfgroß werden. Scirrhen dagegen treten erst nach relativ langer Entwicklungszeit in Erscheinung und zwar dadurch, daß sie den Nervus Facialis lähmen, zuweilen ohne äußerlich sichtbar zu sein. Sie sind jedoch kaum weniger bösartig als Markschwämme, wenn sie auch wohl nur in den seltensten Fällen Metastasen machen, denn sie haben, wenn sie bemerkt werden, meist schon soweit die weitere Umgebung infiltriert, daß eine Therapie erfolglos bleiben muß.

Karzinome pflegen im allgemeinen sehr frühzeitig schon in die Lymphbahnen einzudringen und die regionären Lymphdrüsen zu befallen, nach Riechelmann in etwa 68 % der Fälle. Seltener dagegen sind Karzinom-

metastasen in Organen, die nicht in direkter Lymphverbindung mit dem Primärtumor stehen. Bei Parotiskarzinomen sind Metastasen im ganzen wohl etwas seltener, bevorzugen aber auch dann meist den direkten Lymphweg und die regionären Lymphdrüsen, so daß in vielen Fällen in ununterbrochener Kette die Lymphdrüsen bis zum Schlüsselbein oder in einigen Fällen sogar bis zum Mediastinum befallen waren. Von echten Fernmetastasen nach einem Karzinom der Parotis sind dagegen bisher nur einige wenige Fälle beschrieben worden. Um auf sie näher eingehen zu können, ist es zunächst einmal erforderlich, den Begriff des Parotiskarzinoms näher zu bestimmen, d. h. vor allem die Grenze zwischen Parotiskarzinomen und Mischgeschwülsten zu ziehen, die in den Speicheldrüsen bei weitem am häufigsten sind — nach Lang machen sie etwa 80 % sämtlicher Speicheldrüsengeschwülste aus — und auf ihre Entstehung und damit auch die vieler Karzinome näher einzugehen.

Die Aetiologie der Mischgeschwülste und zwar speziell die Frage, ob das Geschwulstparenchym epithelialer oder endothelialer Herkunft sei, war längere Zeit hindurch stark umstritten. Den Beweisen Hinsbergs, Wilms u. a. konnten sich jedoch die Hauptverfechter der Endotheliomtheorie nicht verschließen. Hinsberg wies im Geschwulstparenchym Stachel- und Riffzellen nach, die nur im Plattenepithel vorkommen. Nach der Ansicht Hinsbergs und Wilms entstehen diese Geschwülste aus in 8.—15. Woche des embryonalen Lebens abgeschnürten Speicheldrüsenkeimen. Durch diese Genese wird auch das vorwiegende Auftreten von Speicheldrüsentumoren in der Parotis erklärt, da bei dieser Drüse die Zellausssprossung größer und lebhafter ist und die Abkapselung später erfolgt, also in ausgedehnterem Maße die Möglichkeit der Keimabschnürung gegeben ist. Aus diesen abgeschnürten Keimen entstehen aber nicht nur die epithelialen Anteile der Mischgeschwülste sondern auch viele Karzinome, mit dem einzigen Unterschiede, daß bei den letzteren nur der epitheliale Teil der versprengten Keime pathologisch zu wachsen beginnt, oder die primäre relativ gutartige Mischgeschwulst sehr frühzeitig entartet, so daß die eigentliche Mischgeschwulst kaum zur Entwicklung kommt, zurückgebildet wird und nicht mehr nachweisbar ist. Viele in der Literatur beschriebenen reine Karzinome nämlich, die von der fertig entwickelten Speicheldrüse ausgehen sollen,

nehmen wahrscheinlich eher ihren Ursprung von abgeschnürten Keimen, die so gern Anlaß zur Karzinombildung geben. Klinisch bestätigt sich diese Ansicht dadurch, daß sämtliche Uebergänge zwischen den reinen Karzinomen und den entarteten Mischgeschwülsten vorhanden sind, und bestimmte Karzinome, die zellreichen Markschwämme, die Heinecke schon zum größten Teil zu den karzinomatös entarteten Mischgeschwülsten rechnen möchte, letzteren weitgehend ähneln, und zwar nicht nur bezüglich des klinischen Verhaltens des Haupttumors sondern auch in ihrer manchmal abnormen Metastasenbildung.

Eine besondere Stellung unter den Parotisgeschwülsten nehmen noch die ein, bei denen nachweislich der primäre Herd von dem Ausbreitungsgebiet der Parotis getrennt zur Entwicklung kam, trotzdem aber den typischen Bau einer Speicheldrüsengeschwulst zeigt. Sie liegen meist mehr in der Nähe des Mundwinkels oder in der Lippe. Die Entstehung eines Teiles dieser Geschwülste ist nach Weishaupt zu erklären aus den abgeschnürten Teilen des Ramus mandibularis Ductus Parotidei, eines embryonalen Seitenganges des Ductus Parotidei, der früh angelegt, später verkümmert, als solider Epithelstrang bestehen bleibt. Von Matthias werden diese Fälle als das Auftreten von Karzinomen in dem phylogenetischen Ausbreitungsgebiet der Speicheldrüsen angesehen, das bei den Descendenten zu paarigen Organen reduziert ist, während sie bei unseren stammesgeschichtlichen Vorfahren fast die gesamte Mundhöhle umrahmten. Dementsprechend werden diese Geschwülste von ihm als Progonome bezeichnet.

Zu den Parotiskarzinomen, deren seltene Fernmetastasen im folgenden auch an Hand eines neuen, sehr ausgeprägten Falles näher beschrieben werden sollen, sind also sämtliche von Anfang an bösartigen epithelialen Speicheldrüsengeschwülste zu rechnen, die sich innerhalb oder in unmittelbarer Nähe der Parotis entwickeln.

Als Entstehungsursache von Parotiskarzinomen hat man teils wohl mit Recht häufige chronische Reize, chemischer, physikalischer oder toxischer Natur verantwortlich gemacht, was schon aus der Tatsache des häufigeren Auftretens des Leidens bei Männern als Folge des Rauchens hervorgeht, das nicht nur funktionell mehr beansprucht, sondern sogar anatomische Veränderungen setzt. So fand Heinecke von 47 Parotiskarzinomen 32 bei Männern

und 15 bei Frauen. Das Entarten der Mischgeschwülste ist andererseits auf Traumen irgend welcher Art zurückgeführt worden, wobei eine besonders verhängnisvolle Rolle das Trauma einer ungenügenden Operation spielen soll, was man aber doch wohl nur beschränkt in den einzelnen Fällen behaupten kann, da sich die meisten Patienten mit einer gutartigen Mischgeschwulst erst nach jahrelangem Bestehen ihres Leidens zur Operation entschließen, wenn ein schnelleres Wachstum schon die beginnende Entartung anzeigt. Ein gehäuftes Auftreten des Parotiskarzinoms auf der linken Gesichtshälfte, das ältere Autoren erwähnen und durch die sicherlich häufigeren Traumen dieser Seite erklären, wird neuerdings vor allem von Heinecke abgestritten und durch Zusammenstellung der Fälle widerlegt. Wie alle Karzinome, so bevorzugen auch die Parotiskarzinome das höhere Alter und treten vor allem im 5. bis 7. Lebensjahrzehnt auf. Heinecke fand 58 Parotiskarzinome folgendermaßen auf die verschiedenen Lebensdezennien verteilt:

21.—30.	Lebensjahr	5 Fälle =	8,62 %
31.—40.	„	6 „ =	10,35 %
41.—50.	„	12 „ =	20,69 %
51.—60.	„	11 „ =	18,96 %
61.—70.	„	18 „ =	31,03 %
71.—80.	„	6 „ =	10,35 %

Im allgemeinen sind Parotiskarzinome außerordentlich bösartig und führen schnell durch frühzeitig infiltrierendes Wachstum in die Umgebung zum Tode. Die Dauer des Leidens schwankt zwischen 10 Monaten und 5 Jahren. Die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt etwa $18^1/_2$ Monate.

Geschwulstmetastasen können nach den heute herrschenden Anschauungen nur durch Verschleppung der Zellen des Geschwulstparenchyms entstehen, und niemals allein durch irgend eine Beeinflussung des normalen Gewebes vom Primärtumor. Werden größere Geschwulstteile verschleppt, so kann auch das Stroma aus dem primären Tumor stammen, sonst pflegt es durch Beeinflussung der Parenchymzellen aus dem normalen Gewebe zu entstehen. Auf drei Wegen können Fernmetastasen nach einem Parotiskarzinom zustande kommen, 1. auf dem Lymphwege, 2. auf dem Blutwege, d. h. dadurch, daß die Tumorzellen durch die Wandung einer Vene durchbrechen und so freischwimmend in der Blutbahn verschleppt werden,

und 3. auf dem Lymphblutwege, also dadurch, daß die Geschwulstzellen mit dem Lymphstrome in die Hauptlymphgefäße und dann in das Blut gelangen.

Die beiden letzten Arten der Metastasierung bösartiger Geschwülste gleichen sich weitgehend, weswegen derartige Tochterherde in der Literatur gewöhnlich gleich als hämatogene Metastasen bezeichnet werden, zumal es in dem Einzelfalle oft sehr schwierig oder unmöglich zu entscheiden ist, auf welche der beiden letzt erwähnten Arten eine Metastasierung zustande gekommen ist.

Das einzige, aber auch nicht sichere Kriterium zur Unterscheidung der beiden letzten Arten bildet Wachstumsart und -Geschwindigkeit einer bösartigen Geschwulst und damit die Größe der amöboiden Eigenbeweglichkeit der einzelnen Zelle. Daß eine derartige Eigenbewegung einer Geschwulstzelle überhaupt vorhanden ist, ist nach Ribbert mit einiger Sicherheit anzunehmen, da nur so gewisse histologische Bilder, wie auch die unseres Falles, erklärt werden können, wo einzelnen Geschwulstzellen fern von dem übrigen Tumor an Stellen im Gewebe liegen, wohin sie durch den normalen Lymphstrom nicht gelangt sein können. Ist nun diese Eigenbewegung nicht vorhanden und die Geschwulst relativ gutartig, so werden die Gefäße — in Frage kommen wohl nur die Venen — frühzeitig obliterieren und eine Verschleppung unmöglich machen. Derartige Geschwülste bilden also überhaupt seltener Metastasen und dann nur auf dem Lymph oder Lymphblutwege. Bezüglich des Zustandekommens rein hämatogener Metastasen spielt die Eigenbewegung und damit die Loslösung einzelner Zellen vom Gesamttumor eine kaum genügend gewürdigte Rolle, da nach dem einfachen Hineinwachsen einer Geschwulst in eine Vene erst einzelne Zellen von dem Geschwulstzapfen losgelöst werden müssen, damit eine Verschleppung überhaupt möglich wird, und hierzu reicht die Geschwindigkeit des Blutstromes in den kleineren Venen selten aus (Ribbert). Nach Eindringen der Geschwulstzellen in die Blutbahn nehmen sie dann ihren Weg durch Herz und Lunge, deren verhältnismäßig weite Kapillaren von den Geschwulstzellen ziemlich leicht durchdrungen werden, und zwar häufig sogar ohne hier Metastasen zu bilden. Sie werden dann von dem Blutstrom nach fast allen Teilen des Körpers verschleppt.

Die dritte Art der Metastasenbildung auf dem Lymphwege wird von den meisten Autoren als die bei weitem

häufigste, teils sogar als die allein vorkommende überhaupt angesehen. Stellt man sich dagegen den teils recht komplizierten und schwierigen Weg vor, den so wandernde Geschwulstzellen zurückzulegen haben, wird man die Zahl der lymphogenen Fernmetastasen doch erheblich einschränken müssen. Bei Fehlen einer direkten Lymphgefäßverbindung zwischen Hauptherd und Tochtergeschwulst müssen also Krebszellen vom primären Herd ausgehend, in die Lymphgefäße verschleppt, zuerst die regionären Lymphknoten durchdringen, in die Hauptlymphbahnen, meist also den Ductus Thoracicus, als freischwimmende Zellen oder schon kompakter Krebszapfen gelangen und in den Lymphbahnen wiederum gegen den Lymphstrom ansteigen, um eine Metastasierung überhaupt zu ermöglichen. Den schwierigsten Teil dieses Weges stellt das Ansteigen gegen den Lymphstrom dar. Ribbert macht bereits darauf aufmerksam, daß ein derartiger retrograder Transport der einzelnen Zellen überhaupt unmöglich ist, und daß es sich nur um ein retrogrades kontinuirliches Wachstum handeln kann, dergestalt also, daß nach Eindringen in die Hauptlymphbahnen die Zellen sich festsetzen und dort eine Metastase bilden, die nun sehr weit auswächst und Zapfen in die Lympfbahnen vorschiebt, die dann später nach stärkerem Auswachsen an den Stellen, wo diese langen und verzweigten Zapfen auf Widerstand stoßen, als echte Metastasen imponieren; in Wirklichkeit aber nur Ausläufer einer einzigen Metastase, nämlich der in dem größeren Lymphgefäß, sind. Fälle derartiger Metastasierung zeigen daher auch ein eigenes Bild. Zunächst ist es erforderlich, daß die regionären Lymphdrüsen befallen sind, und auch dann benötigen die Metastasen bis zu ihrem Auftreten in entfernteren Organen eine längere Zeit. Die Lymphgefäße sind angefüllt mit Geschwulstmassen, und die Patienten gehen meist kurze Zeit nach Auftreten der Metastasen an allgemeiner Karzinose zugrunde.

Zur näheren Erläuterung der Fernmetastasen nach Parotiskarzinomen sei hier zunächst der mir zur Verfügung stehende neue Fall näher beschrieben und mit dem bisher veröffentlichten wenigen Fällen von Fernmetastasen nach Parotiskarzinomen verglichen.

Anamnese: Patient H. B. Dreher, 27 Jahre alt.

Familienanamnestisch ist nichts Wesentliches festzustellen. Mit 11 Jahren hatte der Patient Lungenentzündung; 1925 und 1927 zwei Unfälle, 1925 geriet er zwischen 2

Puffer, erlitt Brustquetschung und Schlüsselbeinbruch, 1927 bekam er durch Sturz eine Hautverletzung an der linken Stirn. 1932 lag er wegen Hodenentzündung ca. 5 Wochen im Krankenhaus.

Im Mai bis Juni 1932 bemerkte Patient eine ca. erbsengroße Anschwellung hinter dem linken Ohrläppchen, die auf Druck leicht schmerzte und größer wurde. Der Patient ging zum Arzt, der die Anschwellung für einen Grützbeutel hielt. Im August wurde das Gebilde, das sich als eine Drüse herausstellte, operativ entfernt. Am 13. Oktober wurde anderwärts eine zweite Operation vorgenommen. Patient war etwa 5 Wochen im Krankenhaus. Während dieser Zeit entstand auch eine Schwellung vor dem Ohr, die nicht schmerzte und langsam größer wurde. Patient wird jetzt zur Thermocoagulation der Chirurgischen Universitätsklinik Münster überwiesen. Karzinom durch Probeschnitt sichergestellt.

B e f u n d : Der 27 Jahre alte große kräftige Mann befindet sich noch in gutem Ernährungszustand. Hinter der rechten Spina iliaca anterior superior liegt eine ca. haselnußgroße Schwellung, die gegen die Haut und Unterlage verschieblich ist; sie soll etwas schmerzhaft gewesen sein und seit 14 Tagen bestehen. Die Gegend vor und hinter dem Ohrläppchen stärker geschwollen, das Ohrläppchen abgehoben. Die Schwellung ist auf der Unterlage nicht verschieblich, dagegen wohl die Haut über dem Tumor. Die Haut fühlt sich hart und knotig an. Hinter dem Ohrläppchen zieht eine ca. 5 cm lange Hautnarbe vom Probeschnitt herrührend, die noch etwas gerötet ist. Lymphdrüsen sind nicht palpabel, Pazialisparesen in den oberen Aesten deutlich.

9. 12. 1932 Operation: senkrechter Schnitt vor dem Ohr; Ausräumung der gesamten Glandula Parotis mit Durchtrennung der Fazialisäste, da die Drüse sehr derb und von tumorartigem Gewebe durchsetzt ist. Die tumorhaltige Glandula Parotis ist nicht abgekapselt, sondern mit der Unterlage diffus und fest verwachsen, sodaß ein anatomisches Herauspräparieren nicht möglich ist. Alles verdächtige Gewebe wird entfernt, zum Teil elektrokoaguliert. Tampon, Gummidrain, Hautnaht.

Heilung per primam.

22. 12. 32. Entfernung einer Drüse hinter dem linken Ohr.

4. 1. 33. Entfernung der Fäden.

11. 1. 33. Der Patient hat unter der Haut der Brust, des Rückens, der Hüftgegend und der linken Seite ca. bohnengroße, schmerzlose, mit der Haut nicht verwachsene, gut verschiebliche Knoten. Davon wird der auf der Brust probeexcidiert und histologisch untersucht; Karzinommetastase! Die übrigen werden mit Röntgenstrahlen behandelt.

26. 1. 33. Patient bekommt Temperaturen bis zu 40° (Grippeepidemie) Bronchitis, schlechtes Allgemeinbefinden, Bettruhe, Brustwickel.

6. 2. 33: Noch immer erhöhte Temperaturen. Ueber der ganzen rechten Lunge sind hinten bronchitische Geräusche (Giemen und Pfeifen) und etwas feinblasige Knistergeräusche zu hören. Keine Dämpfung, linkes vesiculäres Atmen. Lungengrenzen beiderseits gut verschieblich.

18. 2. 33: Temperaturen um 37°. Patient fühlt sich wohler, doch sind über den Lungen beiderseits verschärfte (Atemgeräusche sowie bronchitische) Geräusche hörbar. Rechts oben besteht Dämpfung; bronchiales Atmen. Hautmetastasen werden größer.

28. 2. 33: Patient sieht zunehmend elend und blaß aus. Dämpfung und bronchiales Atmen mit bronchitischen Geräuschen über den Lungen.

5. 3. 33: Patient erbricht größere Mengen stark angedautes Blut und sieht sehr stark anämisch aus. Dasselbe wiederholt sich in der Nacht und am folgenden Tage. Patient sieht ganz anämisch aus. Metastasen im Magen und daher die Blutungen?

7. 3. 33: Exitus letalis; zunehmende Anämie und Herzschwäche; hochgradiger Marasmus.

Sektionsbericht: 177 cm lange männliche Leiche in reduziertem Ernährungszustand. Kein Ikterus, kein Exanthem, keine Oedeme, Totenstarre und Totenflecke vorhanden.

Unterhalb des linken Ohres im Bereich der Ohrspeicheldrüse bis zum Kieferwinkel reichend eine kleinapfelgroße Geschwulst, auf der Unterlage nicht verschieblich. Die Haut über der Geschwulst weist eine alte Narbe auf. Weitere Geschwülste von Kirsch- bis Pflaumengröße finden sich unmittelbar unter der Haut über den ganzen Körper verteilt, insbesondere im Bereich der linken Brustseite, der Leistengegend, der Umgebung des Nabels, auf dem

Rücken zwischen den Schulterblättern und rechts neben der Wirbelsäule. In der Leistengegend rechts 3 cm median von der Spina iliaca anterior superior befindet sich ein kirschgroßer über die Haut erhobener Knoten, dessen Oberfläche ulceriert ist. Ueber den Muskulus Pectoralis in der linken Parasternallinie liegt eine pfennigstückgroße Ulzeration der Haut.

In dem Fettgewebe des Netzes eingestreut sieht man zahlreiche erbsen- bis apfelgroße, glänzend weiße, rundliche Knoten zum Teil mit höckriger Oberfläche. Ein etwa pflaumengroßer Knoten befindet sich in dem die Sternumspitze bedeckendem Fettgewebe. Im Mediastinum sowie auf der Pleura der Lungen liegen an verschiedenen Stellen Knoten von gleicher Größe und Beschaffenheit, wie oben beschrieben. Die linke Lunge ist flächenhaft fest mit der Pleura costalis verwachsen. An einer Stelle des Endocards unterhalb der Aortenklappe befindet sich eine erbsengroße gelbe Einlagerung, im Epicard ein erbsengroßer über die Oberfläche hervorragender weißer Knoten und in unmittelbarer Nähe davon ein zweiter kleinerer.

In den Halsorganen und in der Schilddrüse sind keine Metastasen. Die Oberfläche der Lungen ist im allgemeinen glatt. An verschiedenen Stellen auch zwischen den Lappen erheben sich erbsen- bis kirschgroße, weiß-rötliche, abgeflachte, gestielte Knoten von sehr derber Konsistenz. Die Konsistenz der rechten Lunge ist in den unteren Partien weich und knisternd. Im Mittellappen emphysematös, im Oberlappen stellenweise ziemlich derb. Die Konsistenz der linken Lunge ist weich und knisternd; man fühlt einige Knoten im Gewebe durch. Im Mediastinum und am Lungenhilus finden sich ebenfalls Knotenpakete, ebenso im Mesenterium von wechselnder Größe. Im linken Oberbauch hinter dem Magen liegt ein kopfgroßer rundlicher Tumor von mäßig derber Konsistenz. Die Oberfläche ist zum Teil knollig zerfallen. Der Tumor ist mit der ganzen hinteren Magenfläche fest verwachsen. An drei Stellen ist er in größerem Umfange durch die Magenwand durchgebrochen; beim Durchschneiden erweist er sich neutral ernährt und verflüssigt. Das Pankreas ist mit dem Tumor in ganzem Umfange verwachsen. An einigen Stellen im Pankreas finden sich kirschkerngroße Knoten. Die linke Niere ist normal groß, die Oberfläche glatt. An einigen Stellen befinden sich linsengroße über die Oberfläche hervorragende Knötchen. Auf dem

Schnitt ist das Gewebe sehr anämisch von blaß-grauer Farbe. Am oberen Nierenbogen der rechten Niere sieht man einen weit über die Oberfläche vorspringenden kirschgroßen Knoten von ziemlich weicher Konsistenz. Auf dem Schnitt ist die Farbe blaß graubraun, an verschiedenen Stellen kleine erbsengroße Knötchen. Das Gewebe ist sehr anämisch.

Nach Abpräparieren der Kopfschwarte im Bereich des linken Ohres sieht man unterhalb des Ohres bis zum Kieferwinkel reichend eine apfelgroße knollige Geschwulst von mäßig weicher Konsistenz. Die Geschwulst reicht bis in die Mundhöhle hinein und hat in einem erheblichen Umfange den Knochen des Unterkiefers in Mitleidenschaft gezogen.

Histologischer Befund: Der Tumor in der Parotisgegend besteht aus dichten Alveolen polygonaler Epithelzellen; eine Struktur, die an einigen Stellen mehr an anderen weniger gut zu erkennen ist. Das Stroma ist überall spärlich; die Mitosen sind nicht sehr zahlreich. Durch straffe bindegewebliche Septen ist die Geschwulst unterteilt und gegen das normale Parotisgewebe abgegrenzt. Diese bindegewebliche Hülle ist nur an ganz wenigen Stellen und in geringem Umfange durchbrochen; an einigen Stellen ist sie stark kleinzellig infiltriert. Dieser histologische Befund vermag keineswegs die große klinische Bösartigkeit zu erklären. An einzelnen Stellen sieht man jedoch von dem abgekapselten Karzinom einzelne losgelöste Zellen selbständig in die umgebenden Septen und hier in die Gefäße eindringen die neben roten Blutkörperchen bei völlig erhaltener Gefäßwand Geschwulstzellen enthalten.

Den gleichen Aufbau und die gleiche Abkapselung wie der Tumor der Parotis, zeigen auch die übrigen untersuchten Herde, der Tumor in der rechten Oberbauchgegend und der in dem Unterhautfettgewebe der linken Brustseite.

Zum Vergleich mit diesem Falle ausgedehnter Metastasierung nach einem Parotiskarzinom seien hier zunächst die erreichbaren bisher beschriebenen Fälle nach Parotistumoren zusammengestellt.

H. Nasse: Karzinom der Parotis. In zwei Jahren gewachsen; in letzter Zeit starke Schmerzen. Lymphdrüsen längs der großen Gefäße geschwollen. Multiple Metastasen

in Knochen (Wirbel, Darmbein, Scapula, Clavicula, mehrere Rippen, Femur usw.).

III. Böttner: 40jährige Frau. Beginn Juni 1908 mit Gesichtsschmerzen und Facialisparese. Dezember 08 Geschwulst der Parotis hinter dem aufsteigenden Kieferast exstirpiert. März 1909 Lymphdrüsen am Hals exstirpiert. Später Hemiplegie, dazu Lähmung und Atrophie auch des anderen Armes. Exitus letalis Juni 1909. Diagnose: Karzinom der Parotis mit Metastase in der Wirbelsäule.

IV. Chalatow: Karzinom in der Gegend der Parotis, am Hals entwickelte sich bei dem 41 Jahre alten Patienten in zwei Jahren, etwa hühnereigroß. Die Lymphdrüsen sind befallen. Schmerzen in der Lebergegend. Exitus letalis. Metastasen in den retroperiotonealen Lymphdrüsen und unter der Pleura beider Lungen bis zu Erbsengröße, in der Milz ein Knoten von etwa 5 cm Durchmesser von etwa Faustgröße.

V. Frenyö: 68 Jahre alter Mann. Seit zwei Jahren bestehender Parotistumor von etwa Kindfaustgröße mit der Unterlage, aber nicht mit der Haut verwachsen; befallen sind die Lymphdrüsen der Submaxillargegend bis zu denen des Mediastinums; die Muskeln des Halses sind bis zum weichen Gaumen infiltriert. Metastasen in der Leber, der Pleura und in den retroperitonealen und periportalen Lymphdrüsen. Histologisch: solides Karzinom.

VI. Beck (Heinecke): Bei einer 57jährigen Frau entwickelte sich im Laufe von 2 Jahren ein etwa kindskopfgroßer Markschwamm und setzte Metastasen in Knochen, Bronchialdrüsen, Lunge und Leber.

VII. von Bruns beschreibt einen Markschwamm der Parotis mit Metastasen in Brust- und Schlüsselbein, Lungen, Bronchialdrüsen und Leber.

VIII. Zahn erwähnt einen Fall hämatogener Fernmetastasen nach primärem Karzinom der Submaxillaris, der wegen der großen Aehnlichkeit mit dem Parotiskarzinom hier erwähnt sein mag. Es handelte sich um einen Krebs der Glandula Submaxillaris, der die gesamte Drüse, die umliegenden Weichteile und den Unterkiefer erfaßte und letzteren rasch zerstörte. Sekundärherde befanden sich im rechten Stirnbein, im Brustbein, einer Rippe und einem Wirbelkörper.

In den bisher beschriebenen Fällen traten Metastasen nach primär recht bösartigen Karzinomen auf, die sich in kürzester Zeit entwickelten. Neben diesen sind noch einige Fälle beschrieben, in denen nach langjährigem Wachstum eine Mischgeschwulst, auch ohne nachweisbar zu entarten, Metastasen bildete. Ein Uebergang zu diesen Fällen stellen aber wohl die von Förster und Porter-Churchill beschriebenen Metastasenbildungen nach Parotiskarzinomen dar, die sich langsamer entwickelten und im ganzen gutartiger verliefen.

IX. Förster: Geschwulst der rechten Parotis, der damaligen Auffassung entsprechend als Chondrosarkom beschrieben. Der nach 8 Jahren entartete Tumor war bei der Operation mit der Umgegend verwachsen, der Facialis war gelähmt. Die Lymphdrüsen waren nicht befallen. Metastasen befanden sich in beiden Lungen.

X. Porter-Churchill: Parotistumor, der innerhalb von 14 Jahren elfmal lokal rezidivierte. Er blieb schließlich zwei Jahre lang fort, machte dann aber in der gegenseitigen Lungenhälfte Metastasen. Sein mikroskopisches Bild wechselte zwischen Karzinom, Zylindrom, Adenoma sebaceum, Basalzellenkarzinom und Epidermoidkarzinom der Haarmatrix, während seine Lungenmetastasen ein Adenokarzinom zeigten.

Während im allgemeinen bei Karzinomen die Ausbreitung auch in entferntere Organe auf dem Lymphwege am häufigsten vorkommen soll, scheint dies bei Parotiskarzinomen nicht zuzutreffen. Im ersten Falle, der von Anfang an außerordentlich bösartig verlief und sich rasch entwickelte, hatte sich nach einem ersten Auftreten des Karzinoms Mai 1932 bereits Mitte November eine Weichteil-Metastase in der Nähe der Spina iliaca anterior superior entwickelt, ohne daß die regionären Lymphdrüsen befallen waren. Diese Tatsache und die außerordentlich große Zahl von Tochterherden lassen hier nur die Annahme einer Aussaat auf dem Blutwege zu. Verfolgen wir im Vergleich zu diesem Fall die Ausbreitung des Karzinoms bei den übrigen Parotisgeschwülsten, so sehen wir, daß, nach den Krankengeschichten zu urteilen, zummindesten in den Fällen II, VI, VII, VIII und IX nur durch eine hämatogene Aussaat die Fernmetastasen bedingt sind. Im Falle III sind zwar anfangs auch die regionären Lymphdrüsen befallen und lassen eine Entstehung der Metastase auf diesem Wege

möglich erscheinen. Doch sprechen hier die schnelle Entstehung der Metastasen an entfernter Stelle und der frühe Tod ebenfalls eher für eine Entstehung auf dem Blutwege.

Absolut offen liegen jedoch die Fälle IV und V. Die Lymphdrüsen sind selbst in weiterer Entfernung befallen, und ebenso läßt die Entwicklung des Karzinoms im Laufe von zwei Jahren in beiden Fällen die Annahme einer lymphogenen Ausbreitung zu, ohne entscheiden zu können, daß alle Metastasen auf diesem Wege zustande gekommen sind. Die Metastasenbildung im Falle X neigt am meisten schon zu der einiger teils abgekapselter, teils entarteter Mischgeschwülste, die in jedem Falle auf dem Blutwege erfolgt. Derartige typische Fälle von Geschwülsten, die obgleich gegen die Umgebung noch völlig abgekapselt bereits Fernmetastasen verursachten, sind von Le Dentu, Budde, Griffini-Trombetta, Partsch und Tommasi beschrieben worden. Am eigenartigsten ist der von Budde beschriebene Fall, der hier zitiert werden soll.

Ein Parotismischtumor entstand bei einer Patientin zuerst 1912, wurde 1913 operativ entfernt, ebenso 1917 ein Recidiv; 1914 traten Schmerzen in der linken Hüfte und am linken Oberschenkel auf, die seit 1917 stark zunahmen. 1919 Spontanfraktur des linken Oberschenkels, Exarticulatio Femuris, Metastase des Parotismischtumors. Seitdem kein Recidiv und keine weiteren Metastasen.

Eine derartige vereinzelte Fernmetastase kann nur auf dem Blutwege zustande gekommen sein. Für diese Metastasierung spricht sich auch Partsch bei der Beschreibung eines gutartigen Parotistumors aus, der nach 32jährigem Wachstum und zweimaliger Operation Metastasen in der Pleura machte. Jedoch auch bei Annahme der hämatogenen Aussaat sind diese Metastasen schwer einwandfrei zu erklären. Wie gelangen zunächst bei völlig abgekapselten Tumor Geschwulstzellen in die Blutbahn? Hier läßt sich wiederum nur annehmen, daß bei Fehlen jeglichen infiltrierenden Wachstums einzelne Geschwulstzellen sich vom Tumor vielleicht unmittelbar nach einer Zellteilung lösen, vermöge ihrer amöboiden Eigenbeweglichkeit in die Umgebung eindringen und so auch in Gefäße gelangen, in denen sie mit dem Blute verschleppt werden. In jedem Falle muß aber dann die Lunge passiert werden, damit die Tumorzellen in den großen Kreislauf gelangen

können, wenn nicht durch ein offenes Foramen ovale im Herzen eine paradoxe Verschleppung ermöglicht wird, worüber leider bei den einzelnen Fällen keinerlei Angaben gemacht sind. Die Lunge bereitet aber Geschwulstzellen kein allzugroßes Hindernis. Sie können die Lungenkapillaren durchdringen, ohne hier Metastasen zu bilden; so sah man z. B. Krebsthromben in Lungengefäßen, die keinerlei Neigung zeigten, selbständig zu wachsen. Auf die Eigenart gewisser Neoplasmen, trotz hämotogener Aussaat nur an einer oder wenigen Stellen des Gesamtorganismus Tochterherde zu bilden, werde ich später zurückkommen.

Scharf zu trennen sind diese Fälle echter Metastasen nach Parotistumoren von denen, die von Friboes und van Leeuwen beschrieben wurden. In beiden Fällen waren Parotistumoren und multiple Herde auf der äußeren Haut vorhanden, bei denen es sich jedoch um primäre Herde, Schweißdrüsenzylindrome auf der Haut, verbunden mit einem Parotistumor, handelte. In beiden Fällen also Tumoren, die ebenso wie Speicheldrüsentumoren aus unter gleichen Verhältnissen aus dem normalen Drüsenverbande abgeschnürten epithelialen Teilen entstanden waren (Coenen).

Am häufigsten sind nach Parotiskarzinomen Knochensystem, Lunge, Leber, einzelne Lymphdrüsen und Pleura befallen. Die größte klinische Bösartigkeit und die ausgedehnte Metastasierung finden wir im ersten Falle. Hier sind nach einem Parotiskarzinom in fast sämtlichen inneren Organen und unter der äußeren Haut in kürzester Zeit Metastasen aufgetreten. Ueber die Häufigkeit der Metastasen in den einzelnen Organen gehen die Meinungen verschiedener Autoren auseinander. Im allgemeinen gilt der Satz, daß je häufiger ein Organ Sitz eines primären Krebses ist, es um so seltener von Metastasen befallen wird und umgekehrt. Gegen diese Ansicht wendet sich jedoch Kaufmann-Wolff, speziell bei der Frage der Häufigkeit der Hautmetastasen. Nach ihrer Ansicht richtet sich das Auftreten von Metastasen vielmehr nach der Stellung der einzelnen Organe im gesamten Kreislaufsystem. Eine besondere Stellung nehmen demgemäß Organe ein, die als eine Art Filter für Blut und Lymphe dienen, so vor allem Lunge, Leber, Milz und Lymphknoten. Wenn für diese Annahme an sich auch vieles spricht, so vermag sie jedoch keineswegs alle Eigenarten der Metastasenbildung zu erklären. In diese Organe, die eine besondere Stellung im

Kreislaufsystem einnehmen, werden sicherlich an erster Stelle Geschwulstzellen verschleppt, doch es entsteht keineswegs aus jeder verschleppten Zelle eine Metastase, sondern nur in bestimmten Organen mit besonderer Vorliebe. So gelangen bei hämatogener Aussaat die frei im Blut schwimmenden Geschwulstzellen — Marcus gelang es sie im Blutbilde nachzuweisen — gleichmäßig wohl in fast alle Gewebe des Körpers, nachdem die Lunge passiert ist. Die meisten so verschleppten Krebszellen gehen also zugrunde, und speziell einzelne Organe, wie Gehirn, Herz, Milz u. a., werden besonders selten befallen. So brauchen selbst Krebsthromben in einzelnen Organen nicht zum Wachstum zu gelangen, während in anderen einzelne Zellen zur Bildung einer Metastase genügen. Hierfür sind die verschiedensten, aber keineswegs befriedigenden, Erklärungen gegeben worden. Vor allem suchte man die Bildung von Toxinen durch den Krebs und Antitoxinen durch den Körper für die unregelmäßige Metastasierung verantwortlich zu machen. Ribbert nimmt eine Schwächung der Widerstandskraft des Organismus durch den primären Tumor an. Nach seiner Auffassung läßt sich jedenfalls das Auftreten von Metastasen 5—20 Jahre nach Entfernung des Primärtumors nur durch Nachlassen der Resistenz gegen latent liegende Geschwulstzellen erklären; denn bei genügend großer Abwehrkraft des Organismus brauchen selbst nach Einbruch des Krebses in größere Gefäße keine Metastasen zustande zu kommen. Worauf jedoch diese zweifellos vorhandene Widerstandskraft einzelner Organe und ihr Fehlen in anderen beruht, dafür ist bei dem gegenwärtigen Stande der Krebsforschung eine Erklärung noch unmöglich. Ein Hinweis hierauf gibt vielleicht Warburg in seinen durch Nobelpreis gekrönten Arbeiten, in denen er nachweist, daß das Krebswachstum überhaupt bedingt ist durch ein Mißverhältnis zwischen Atmung und Gärung einzelner Zellen gegenüber dem umliegenden Gewebe, und zwar durch erhöhte Gärung, d. h. Milchsäurebildung, bei verminderter Atmung, die sogar soweit gehen kann, daß Karzinomzellen auch unter anaeroben Bedingungen zu wachsen vermögen. Eine Deutung zweifellos, die viele Eigenarten der Metastasenbildung zu erklären geeignet ist. Verschleppte Krebszellen z. B. wachsen demnach auch am leichtesten in einem Gewebe zu einer Metastase aus, dessen Zellatmung am meisten von der der Krebszelle differiert, und das sind wahrscheinlich diejenigen Gewebe, in denen am seltensten ein primärer Krebs sich

entwickelt, denn man muß wohl annehmen, daß in einem Gewebe, in dem häufig und auf äußere Reize sich leicht eine primäre Geschwulst entwickelt, diese Tendenz schon lange ruht, und sich die Zellatmung schon mehr der der Geschwulstzelle genähert hat. Eine derartige Deutung käme naturgemäß nur für eine Metastasierung in Frage, bei der in die verschiedensten Gewebe gleichmäßig Geschwulstzellen verschleppt werden, also wie in unserem Falle bei hämatogener Aussaat, während beim Auswachsen lymphogener Metastasen, bei denen es sich, wie oben erwähnt, eigentlich nur um einen einzigen Herd mit vielen die Lymphgefäße und Lymphspalten ausfüllenden Fortsätzen handelt, das Auswachsen dieser langen Geschwulstarme von noch vielen anderen meist örtlichen Momenten abhängig sein wird.

Zusammenfassung:

Hingegen der sonstigen Auffassung der Metastasenbildung bei Karzinomen, sehen wir die Parotiskarzinome sich vornehmlich auf dem Blutwege in fernere Teile des Körpers ausbreiten. Während bei den bisher beschriebenen metastasierenden Karzinomen der Parotis Tochterherde nur immer in wenigen bestimmten Organen, vor allem in Knochenmark, Lunge und Leber auftreten, haben wir in dem hier beschriebenen neuen Falle eine Ausbreitung in fast alle Organe des Körpers trotz kürzester Entwicklungszeit des Tumors, dessen Metastasen sich auch in ausgedehntem Maße zuerst auf der äußeren Haut zeigten. Ihre Erklärung findet die Pathogenität dieses Karzinoms und auch die anderer abgekapselter Parotistumoren durch die vom Gesamttumor abgelösten und in der weiteren Umgebung herumvagabundierenden Geschwulstzellen. Eine endgültige Erklärung für die an sich schwierigen Fragen der wechselvollen Metastasenbildung ist im Augenblick nicht in ausreichendem Maße möglich, aber doch vielleicht in Fortführung der Arbeiten W a r b u r g s zu erwarten.

Literatur-Verzeichnis:

Küttner: Handbuch der prakt. Chir. d. Kopfes. Bd. 1 von Garré, Küttner, Lexer u. a.

Lang: Handbuch d. spez. path. Anatomie u. Histologie von Henke, Lubarsch u. a. Bd. V, 2.

v. Bruns: zit. nach Lang, Döge.

Budde: Ueber einen Fall von Parotismischtumor mit Knochenmetastase. Zentralblatt f. Chir. Bd. 49; 1932 S. 1888.

Böhme: zit. nach Land und Heinecke.

Coenen: Die Geschwülste. Die Chirurgie II, 1, 1928.

Coenen: Ueber Gaumentumoren. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 75 1905, S. 542.

Chalatow: Zur Frage über die metastatische Geschwulstbildung in der Milz. Virch. Arch. Bd. 217, 1914. S. 140.

Ehrich: Zur Kenntnis der Speicheldrüsentumoren. Beitr. z. Klin. Chir. Bd. 51, 1906. S. 368.

Frenyö: Ueber die Parotistumoren. Deutsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 235, S. 130. (1932)

Furuta: Ueber die Ausbreitungswege der Karzinommetastasen in der Haut. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 147, 1924. S. 128.

Gulecke: Ueber Tumorbildung in versprengten Parotiskeimen. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 81, II, 1917, S. 275.

Heinecke: Verletzungen und chirurgische Krankheiten der Speicheldrüsen. Deutsch. Chir. 33. Liefrg.

Hinsberg: Beiträge zur Entwicklungsgeschichte und Natur der Mundspeicheldrüsengeschwülste. Deutsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 51, 1899, S. 281.

Kaufmann-Wolff: Klinische und histologische Beobachtungen bei Hautmetastasen im Anschluß an Karzinom innerer Organe. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 114, 1923. S. 709.

Kaufmann: Das Parotissarkom. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 26, S. 672. (1881)

Langenbeck: Otto Warburg. Chemiker Zeitung 1931, Hft. 99.

v. Leeuwen: Multible Epitheliome der Haut mit Mischgeschwulst der Parotis. Virch. Arch. 1912, B. 207. S. 330.

Marcus: Krebszellen im strömenden Blut? Zeitschr. für Krebsforschung. Bd. 16. 1919, S. 217.

Matthias: Die Abgrenzung einer neuen Gruppe von Geschwülsten. Berl. Klin. Wochenschr. 1920; 19.

Nasse: Die Geschwülste der Speicheldrüsen und verwandte Tumoren. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 44 1892, S. 233.

Partsch: Beitrag zur Metastasenbildung der Parotiscylindrome. Deutsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 183, 1923, S. 269.

Porter-Churchill: Malignant Tumors. . . . Ref. Wrede Zentr. Organ Bd. 27, 1924, S. 449.

Ribbert: Das Karzinom des Menschen. Verlag Cohen.

Riechelmann: Eine Krebsstatistik vom pathologisch-anatomischen Standpunkt. Berl. Klin. Wochenschr. 1902, S. 758.

Tanaka: Ueber die klinische Diagnose von Endothelionen und ihre eigentümliche Metastasenbildung. Deutsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 51, 1899, S. 209.

Volkmann: Ueber endotheliale Geschwülste, zugleich ein Beitrag zu den Speicheldrüsen und Gaumentumoren. Deutsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 41, 1895, S. 1.

Weishaupt: Ein embryonaler Seitengang des Ductus Parotidei seine Beziehungen zu Tumoren. Arch. f. Klin. Chir. Bd. 100. 1913, S. 542.

Zahn: Ueber Geschwulstmetastasen durch Kapillarembolie. Virch. Arch. Bd. 117, 1899, S. 1.

Böge: Zwei Fälle von Karzinomen der Parotis. Diss. Freiburg 1901.

Jenrich: Zur Genese und Veränderung der Parotistumoren. Diss. Göttingen 1926.

Unbehauen: Ueber Karzinome der Parotis. Diss. Erlangen 1930.

Lebenslauf.

Am 23. 10. 1908 wurde ich in Lübbecke i. Westf. als Sohn des Amtsgerichtsrats Karl Reuter geboren. Von Ostern 1915 bis Ostern 1918 besuchte ich die Volksschule in Lübbecke und dann bis Ostern 1924 die Höhere Stadthochschule zu Lübbecke. Von Ostern 1924 bis Ostern 1929 war ich Schüler des Realgymnasiums in Bünde i. W., das ich nach bestandener Reifeprüfung am 8. III. 1929 verließ. Ich widmete mich dann dem Studium der Zahnheilkunde und war zunächst vier Semester in Göttingen, wo ich Herbst 1930 die Vorprüfung bestand. S. S. 1931 studierte ich an der Universität in Würzburg und dann von W. S. 1931/32 bis W. S. 1932/33 an der Universität in Münster, wo ich nach bestandener Staatsprüfung im Dezember 1932 meine Approbation erhielt.

Hermann Reuter.